



Gündüz Aşırı Uykululuk Tedavisinde Kullanılan İlaçların Etki Mekanizmaları

Doç. Dr. Aylin Bican Demir

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Uyku ve Epilepsi Birimi, Bursa

GİRİŞ

Gündüz aşırı uykululuk, uyku bozukluğu olan hastalarda ve genel olarak toplumda görülen yaygın bir semptomdur. Gündüz aşırı uykululuk tedavisi için kullanılan ajanlar, merkezi sinir sistemini farklı yollardan uyarıcı etki sağlayarak hedefe ulaşmaktadır. Bunların başında amfetamin ve benzeri bileşikler (metamfetamin, metil fenidat, pemolin), mazindol, modafinil, armodafinil, sodyum oksibat yine uyarıcı özellikle antidepresanlar (bupropion) ve kafein gelmektedir.

Bu ilaçların etkileri daha detaylı incelenecektir ama öncelikle uyanıklık üzerindeki etkisini dopamin geri alınması ve taşınmasının engellenmesi ve bazı durumlarda artmış dopamin salınımı yoluyla aracılık ettiği belirtilmelidir. Yine dopamin başta olmak üzere, norepinefrin ve serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) taşıyıcıları üzerinden de etki mekanizmaları görülmektedir. Son zamanlarda monoamin taşıyıcılar üzerinden birçok deneysel modeller oluşturularak bu yolları etkileyen ajanlar gösterilmiştir. Narkolepsinin birinci basamak gündüz aşırı uykululuk tedavisinde kullandığımız modafinil ve armodafinilin birçok mekanizmayı etkilediği yine dopamin geri alım inhibisyonunu güçlü bir şekilde etkileyerek gündüz uyanıklığı arttığı ile ilgili çalışmalar yoğunlaşmıştır. Kafein de her zaman elimizin altında ve birçok hastanın kendi deneyimleriyle kullandığı ajanlar da adenosin reseptör antagonistlerini içermektedir. Çok yakın zamanlarda da glutaminerjik ve histaminerjik düzenleyicilerin klinik öncesi ve klinik değerlendirmeleri devam eden ve yakın gelecekte çalışmaların sonlanacağı birçok ajanlardan yazımızda bahsedilecektir.

TARİHÇE

Santral sinir sistemini (SSS) uyaran ilaçlar yorgunluğu gidermek için yüzyıllardır kullanılan preparatlardır. En eski ve en yaygın kullanılan uyarıcılardan biri kafeindir. 1672 gibi erken tarihlere kahve, adaçayı veya biberiye yaprakları uyku ile ilişkili rahatsızlıklar için önerilmiştir. Peru ve Bolivya'nın yerli halkı koka bitkisinin yapraklarından elde ettikleri kristalin bir alkaloid olan kokaini zevk ve zihin arttırıcı olarak kullanmışlardır. 1886'dan 1905'e kadar kokain kola içeceğinin bir bileşenydi. Freud kokain kullanımını tıp alanında kullanmak istemiş ama derin bağımlılık potansiyeli nedeniyle tıpta kullanımı sınırlanmıştır (Angrist ve ark., 1976).

1931'de Doyle ve Daniel narkolepsinin uykululuk hali için efedrin kullanımını tanımlamışlardır. Klinik kullanımı yanında yan etkinin yoğun olması ve hızlı tolerans gelişimi ile yararlılığının sınırlı olduğu belirtilmiştir (Dyle ve Daniel, 1931). 1935'de Prinzmatal ve Blombery amfetamin sülfatin efedrin ve epierefrin ile yakın ilişkisi, düşük toksisitesi, uzun süreli etkisi ve belirgin semptomatik yan etkilerinin olmaması ile narkolepsi için uygun tedavi olduğunu ileri sürmüşlerdir (Prinzmetal ve ark., 1935). 1949'a gelindiğinde amfetaminler, razemik B-fenilinzopropilamin, fosfat veya sülfat olarak çeşitli oral preparatlardan birinin günde üç kez 10 mg kullanımının narkolepside gündüz uykululuk için tercih edilen bir tedavi haline gelmiştir. Bir piperidin türevi olan metilfenidat, 1950'lerde daha hafif bir uyarıcı olarak piyasaya sürülmüştür. 1956'dan sonra metilfenidat Yoss ve Daly'nin önerdiği gibi geniş bir kullanıma girmiştir. Bir imidazolin türevi olan mazindol, iş-tah azaltıcı olarak üretilmiştir (Yoss ve ark., 1959).

Amfetamin ilk kez 1897'de Alles tarafından sentezlenmiş ancak santral sinir sistemi uyarıcı etkisi 1929'da tanımlanmıştır. Amfetamin enerji artışı, yorgunluk önleyici, solunumda artma, uykudan uyanıklığa doğru etkiye sebep olur. Efedrine göre daha güvenli ve ucuz olan bir uyarıcı olarak belirtilmiş ve II. Dünya Savaşı'nda paraşütçülere ve komandalara verilmiştir. Japonya'da mühimmat fabrikası işçilerinde daha fazla uyanıklık sağlamak için kullanılmış ancak savaşın sonunda 16-25 yaş arası sivil bireylerde %5 oranında bağımlılık görülmesi ile dikkati çekmiştir (Krgyer ve ark., 2011). Parkinsonizm tedavisinde ve ensefalit sonrası uyanıklığı ve canlılığı artırmak için 1937'lerde amfetamin kullanılmıştır (Guttman ve ark., 1937). 1968'de Parkinson hastalığında dopaminerjik ajanların özgün kullanımı ile Parkinson hastalığında tedavi yaklaşımından uzaklaşmıştır. Ayrıca obezitenin tedavisinde kötü kullanım ve bağımlılık etkileri fark edilene kadar uzun süreler kullanılmıştır. Alkol bağımlılığında geçici süre uyuşukluk diye adlandırılan uykuya meyil, yorgunluk gibi semptomlarının önlenmesi amacıyla da kullanılmıştır. Bradley ve Bowen çocuklarda antisosyal davranışları değiştirmek için amfetamin kullanımını önermişler ve 1958'de çocuklardaki hiperaktiviteyi daha tolere edilebilir davranışlara dönüştürmek için kullanılmaya başlanmıştır (Bradley ve ark., 1941; Anders ve ark., 1977). Zaman içinde kötü kullanım riskinin artması nedeniyle amfetamin esas olarak narkolepsi, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve dirençli depresyonda kullanılacak kadar endikasyonları azaltılmıştır. Son yıllarda narkolepsiyeye daha özgün etki eden örneğin modafinil, DEHB için atomoksetin kullanılıyor olması ilgiyi daha da azaltmıştır (Bart Sangal ve ark., 2008).

Modafinil tüm uyarıcılar arasında en özgün ve seçici olarak uyanmayı teşvik eden özelliklere sahip olup, minimum yan etkisi bulunmaktadır. Modafinil 1990'ların başında narkolepsi ve diğer hipersomnolansın santral bozuklukları endikasyonunda kullanılmaya başlanmıştır (AASM, 2001). Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration, FDA) onaylı olarak bu tanıların yanında vardiyalı çalışma bozukluğuna bağlı aşırı uykululuk ve obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) olan ve sürekli pozitif hava yolu basıncı (continuous positive airway pressure, CPAP) tedavisine rağmen gündüz aşırı uykululuk durumunda kullanımı onaylanmıştır. Gama hidroksibütiratın (GHB) sodyum tuzu (sodyum oksibat) ilk olarak 1960'larda anestezi ve nöroprotektif olarak kullanılmıştır. 1979'da Browjhton ve Mamelak sodyum oksibat kullanan 16 narkolepsi hastasının gündüz uyanıklığında ve katapleksisinde çok belirgin iyileşme ve 20 aydan daha fazla bu etkinin gözlendiğini fark etmişlerdir (Brighton ve ark., 1976). 2002'de sodyum oksibata FDA tarafından katapleksi tedavisi için onay verilmiştir. 2005'de de katapleksi yanında gündüz aşırı uykululuk için onayı eklenmiştir (Krgyer ve ark., 2011).